

Received: 2005.01.04  
Accepted: 2005.05.05  
Published: 2005.06.07

## Molekularne podłoże niedoboru głównych antygenów zgodności tkankowej HLA klasy I i zespół nagich limfocytów

### Molecular basis of HLA class-I deficiency and bare lymphocyte syndrome (BLS)

Michał Dzik, Maria Majdan

Katedra i Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, Akademia Medyczna w Lublinie

#### Streszczenie

Cząsteczki HLA klasy I prezentując endogenne peptydy zapewniają komórkom efektorowym układu immunologicznego możliwość nadzoru nad własnymi tkankami. Istnieją rzadkie zaburzenia ekspresji HLA klasy I i II na błonach komórkowych, które pozwalają uzyskać wgląd w funkcjonowanie mechanizmów odpornościowych organizmu niebędącego w stanie wystarczająco efektywnie prezentować antygenów. Schorzenie to określa się mianem zespołu nagich limfocytów BLS (bare lymphocyte syndrome), a badania nad nim umożliwiły poznanie znaczenia mechanizmów odpowiedzialnych za przetwarzanie antygenów ulegających prezentacji w kontekście cząsteczek HLA I i znaczenia genetycznych uszkodzeń czynników transkrypcyjnych przy ekspresji cząsteczek HLA II. Obraz choroby pacjentów na BLS stanowi rzadkie źródło informacji o stanie klinicznym organizmu, którego jeden z podstawowych mechanizmów odpornościowych jest istotnie uszkodzony. W pracy przedstawiono zaburzenia funkcjonowania szlaków odpowiedzialnych za prezentację endogennych peptydów przez cząsteczki HLA klasy I i wskazano alternatywne drogi umożliwiające zachowanie przynajmniej częściowej prezentacji antygenów oraz rozważane mechanizmy zmian patologicznych obserwowanych u chorych cierpiących na BLS.

#### Słowa kluczowe:

ekspresja HLA klasy I • zespół nagich limfocytów • autoimmunizacja

#### Summary

Molecules of human leukocyte HLA class I antigens play a crucial role in the presentation of endogenous peptides, allowing effector cells of the immune system to control the immune homeostasis of the host. There are rare immunodeficiencies which result in impaired HLA antigen expression on cell membranes and which are called bare lymphocyte syndrome (BLS). These diseases allow us to gain insight into the roles of antigen-processing pathways in HLA class I expression and into the genetic disorders of transcription factors crucial to the expression of HLA class II molecules. Moreover, the clinical pictures of BLS patients provide us with a rare opportunity to study the host's immune responses when one of the most important immune mechanisms is impaired. In this study we present disorders of endogenous antigen-presentation pathways and point out pathways which, at least in part, allow the host to overcome these defects. We also present hypotheses that may explain the clinical findings in BLS patients.

#### Key words:

HLA class-I expression • bare lymphocyte syndrome • autoimmunity

**Full-text PDF:** [http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol\\_59/7549.pdf](http://www.phmd.pl/pub/phmd/vol_59/7549.pdf)**Word count:** 2574**Tables:** –**Figures:** 1**References:** 31**Adres autora:** prof. dr hab. n. med. Maria Majdan, Klinika Reumatologii i Układowych Chorób Tkanki Łącznej, SPSK-4, 20-090 Lublin, ul. Jaczewskiego 8, e-mail: maria.majdan@am.lublin.pl

## WPROWADZENIE

Cząsteczki glikoprotein zaliczane do I klasy głównego układu zgodności tkankowej MHC, zwanego u ludzi układem antygenów leukocytarnych HLA (human leukocyte antigens), pełnią podstawową rolę w utrzymaniu immunologicznej samokontroli organizmu poprzez prezentację endogennych antygenów. Ma to umożliwiać stałą kontrolę komórkom efektorowym nad poprawnością procesów zachodzących we wszystkich komórkach organizmu [10]. Patogeny wewnątrzkomórkowe (np. wirusy, prątki i chlamydia), a także zaburzenia wywołujące patologiczne zmiany we wnętrzu komórki np. jej transformacja nowotworowa, zwykle prowadzą do zmian jakości lub ilości cząsteczek HLA klasy I na chorych komórkach. Jest to związane bądź z prezentacją przez HLA klasy I peptydów powstających podczas patologicznego procesu wewnątrzkomórkowego np. będących fragmentami replikującego się wirusa lub produktami towarzyszącymi nowotworowej transformacji, bądź z zaburzeniem ilościowym ekspresji cząsteczek HLA I. Prezentacja peptydów o nowej swoistości antygenowej doprowadza do odpowiedzi cytotoksycznej limfocytów CD8+ wobec zmienionej komórki. Ogólne zmniejszenie ekspresji cząsteczek HLA klasy I może aktywować komórki NK i limfocyty T z receptorami  $\gamma/\delta$ , jako komórki pozbawione dużej swoistości antygenowej, lecz mające receptory HLA I [6,20,31], a wirusy i nowotwory często doprowadzają do obniżenia ekspresji HLA I dla uniknięcia lizy komórki przez limfocyty cytotoksyczne [2]. Interesujące jest pytanie, co dzieje się, gdy mamy do czynienia z brakiem lub znacznie obniżoną liczbą cząsteczek HLA klasy I na błonach komórkowych i czy z takim defektem organizm w ogóle może funkcjonować i utrzymać się przy życiu?

## ZESPÓŁ NAGICH LIMFOCYTÓW

Zaburzenia w ekspresji cząsteczek HLA klasy I i II określa się nazwą zespołu nagich limfocytów (BLS – bare lymphocyte syndrome) i klasyfikuje odpowiednio jako typ I i II [6]. W literaturze spotyka się także sporadycznie wyróżnienie BLS typu III, charakteryzujące się brakiem ekspresji HLA II i upośledzoną ekspresją HLA klasy I, który może charakteryzować się nieco odmiennym obrazem klinicznym. Wyróżniamy więc:

TYP I BLS – obniżona istotnie lub brak ekspresji antygenów HLA klasy I,

TYP II BLS – obniżona istotnie lub brak ekspresji antygenów HLA klasy II, często upośledzona ekspresja HLA klasy I,

TYP III BLS – brak antygenów HLA klasy II, obniżona ekspresja lub brak antygenów HLA klasy I. Warto nadmienić, że określanie BLS typ III jest spotykane w literaturze nader rzadko i zwykle bywa utożsamiane z typem II.

Po raz pierwszy chorego z BLS opisał Touraine J.L. w 1978 r., było nim niemowlę z cechami niedoborów odporności, z niewykrywalnymi antygenami HLA klasy I A,B,C na limfocytach i płytkach krwi, lecz występującymi w osoczu [27]. W pracy przedstawiono zagadnienia związane głównie z niedoborem cząsteczek HLA klasy I, ze względu na charakterystyczne objawy kliniczne i trudności diagnostyczne, chociaż to BLS II jest najczęściej występującym typem zespołu nagich limfocytów.

Zaburzenia ekspresji cząsteczek HLA klasy I mogą powstać na wielu etapach ich syntezy i wynikać z genetycznych uszkodzeń elementów złożonego szlaku prowadzącego do ich ostatecznej ekspresji. Ponieważ geny wszystkich trzech klas układu HLA u człowieka są ułożone bezpośrednio przy sobie na chromosomie 6, dziedziczą się zwykle jako haplotypy, a proces crossing-over w ich obrębie należy do rzadkości (niemniej jednak przyczynia się do zmienności HLA) [10]. Ze względu na współdominujący sposób ich ekspresji, osoby dotknięte BLS są zwykle homozygotyczne pod względem alleli HLA [3,6,23], co tłumaczy dużą rzadkość występowania tego schorzenia. Beta-2-mikroglobulina ( $\beta_2m$ ), białko będące niezbędnym składnikiem cząsteczki HLA klasy I, jest kodowana przez wysoce konserwatywny gen na 15 chromosomie [10]. Istnieje jednak wspólna droga aktywacji ekspresji genów HLA klasy I i  $\beta_2m$ , gdyż mimo różnego umiejscowienia na chromosomach, dochodzi do jednoczesowej ekspresji obu tych cząsteczek w komórce; co więcej, ta droga aktywuje także ekspresję antygenów HLA klasy II [14,29].

BLS typu II jest najczęściej występującym typem zespołu nagich limfocytów, według niektórych autorów zaliczanym do ciężkich złożonych niedoborów odporności (SCID – severe combined immunodeficiency) objawia się istotnie upośledzoną reaktywnością układu odpornościowego – nawracającymi infekcjami wirusowymi, bakteryjnymi grzybiczymi i pasożytniczymi, brakiem odpowiedzi na testy skórne (opóźnionej reakcji nadwrażliwości), a w badaniach laboratoryjnych m.in. obniżeniem ilości limfocytów CD4+, panhipogammaglobulinemią, zmniejszoną proliferacją w teście mieszanej hodowli limfocytów. Większość pacjentów umiera we wczesnym dzieciństwie, typ II BLS ma znacznie cięższy przebieg niż typ I, który może przebiegać nawet bezobjawowo.

## PREZENTACJA PEPTYDÓW PRZEZ HLA KLASY I

Cząsteczka HLA klasy I jest zbudowana z łańcucha alfa o masie 45 kDa, który jest niekowalencyjnie związany z 12 kDa  $\beta_2m$ . Łańcuch HLA klasy I jest zakotwiczony swoją częścią hydrofobową w błonie komórkowej i składa się z części wewnątrzplazmatycznej oraz z 3 zewnątrzkomór-



kowych domen (alfa 1, 2, 3), które wraz z  $\beta_2m$ , ze względu na podobieństwo ich struktury i sekwencji do części stałych immunoglobulin, zaliczane są do nadrodziny immunoglobulin [10]. Domena alfa 3 jest wysoce niezmienna i zawiera sekwencje odpowiadające za kontakt cząsteczki MHC klasy I z cząsteczką CD8 komórek cytotoksycznych. Pozostałe 2 zmienne domeny tworzą strukturalnie rowek, w którym kotwiczą się peptydy ulegające prezentacji; ich długość wynosi zwykle 8–10 aminokwasów, najczęściej 9 [10]. Wiązanie peptydu nie jest wysoce swoiste, jedna cząsteczka może prezentować wiele różnych sekwencji, aczkolwiek ich zmienność jest ograniczona przez właściwości fizykochemiczne, które musi wykazywać peptyd, by uległ związaniu; chodzi zwłaszcza o występowanie w nim określonych sekwencji kotwiczących [10].

Przyjmuje się, że na jednej komórce jądrzastej ulega ekspresji około  $10^5$  cząsteczek każdej odmiany allelicznej klasy I (człowiek ma 6 alleli klasy I), co wystarcza do prezentacji około 6000 różnych peptydów na jednej komórce z częstością 100–4000 kopii [10]. Udowodniono, że ekspresja około 100 kompleksów MHC I – peptyd może wyzwoić odpowiedź cytotoksyczną wobec danej komórki [10]. W przeciwieństwie do immunoglobulin, cząsteczki MHC nie ulegają zmianie w ciągu życia człowieka, ich polimorfizm wynika z innych mechanizmów niż zmienność przeciwciał [10] i dotyczy populacji, a nie jednego organizmu.

Ekspresja antygenów zgodności tkankowej HLA klasy I jest największa na limfocytach, gdzie tworzą około 1% białek błonowych (około  $5 \times 10^5$  cząsteczek). Najmniej jest ich na fibroblastach, hepatocytach i miocytach, a neurony i komórki rozrodcze w pewnych stadiach rozwojowych wcale ich nie mają [14].

#### **DROGA PRZETWARZANIA ANTYPENÓW I JEJ ZABURZENIA**

Podłoże patologiczne zespołu nagich limfocytów typu I nie jest jednolite. Podczas badań immunogenetycznych osób z tym schorzeniem, których do tej pory zidentyfikowano około 22 [4,6,23,26], na pierwszy plan wysunęły się zaburzenia związane ze strukturalnym formowaniem ostatecznej cząsteczki HLA klasy I, a więc procesem, podczas którego łańcuch alfa cząsteczki ulega ostatecznemu sfałdowaniu i związaniu z  $\beta_2m$  oraz peptydem, który ma zostać prezentowany [10]. Do przyjęcia ostatecznej postaci przez cząsteczkę HLA I (odbywa się to w szorstkiej siateczce endoplazmatycznej ER – endoplasmic reticulum), jest niezbędna obecność prezentowanego peptydu – bez niego kompleks HLA I- $\beta_2m$  jest niestabilny i łatwo dysocjuje; nie ulega także ekspresji na błonie komórkowej [6,10,18]. Niezbędny peptyd jest dostarczany do ER przez strukturę zwaną transporterem związanym z przetwarzaniem antygeny (TAP – transporter associated with antigen processing), który jest strukturalnie heterodimerem złożonym z podjednostek TAP1 i TAP2 [6,18], których geny leżą w obrębie genów HLA klasy II, blisko LMP2 i LMP7 [18]. Jest to typowa droga przetwarzania wewnątrzkomórkowych białek, które są degradowane przez cytoplazmatyczny system proteolityczny, nazywany proteasomem. Strukturalnie jest to duża cylindryczna cząsteczka składająca się z czterech ułożonych na sobie pierścieni białkowych, z których każdy jest złożony z 7 podjednostek, określanych

jako  $\alpha$  w pierścieniach zewnętrznych i  $\beta$  w wewnętrznych [18]. Aktywność proteolityczna zależy od podjednostek  $\beta$ . Część jednostek  $\beta$  może zostać zastąpiona pod wpływem indukcji przez IFN- $\gamma$  cząsteczkami LMP2 i LMP7 (kodowanymi w obrębie genów MHC) oraz LMP10 (MECL-1, kodowana poza układem MHC na chromosomie 16) [18], wpływając m.in. na zwiększenie różnorodności tworzonych peptydów [16]. We wnętrzu kanału proteasomu dochodzi do ATP-zależnej degradacji peptydów, a we wnętrzu ER z udziałem białek chaperonowych wpływających na fałdowanie białek, dochodzi do składania funkcjonalnych cząsteczek HLA I. Kalneksyna jest prawdopodobnie pierwszym białkiem błonowym ER oddziałującym z łańcuchem  $\alpha$  HLA I powodując zmianę jego konformacji [15]. Następnie do powstałego kompleksu przyłącza się  $\beta_2m$ , kalneksyna dysocjuje i dołączają się kolejne białka, kalreticulina (znana także jako antygen Ro/SS-A), Erp57 (wpływa na tworzenie i rozpad mostków dwusiarczkowych w cząsteczce) i tapasyna (TAP associated protein), która fizycznie łącząc tworzoną cząsteczkę z TAP, umożliwia włączenie do niej prezentowanego peptydu [18]. Dopiero taka cząsteczka HLA I jest stabilna i po oddysocjowaniu białek chaperonowych może ulec transportowi na powierzchnię błony komórkowej.

#### **IMPLIKACJE KLINICZNE BLS**

Po raz pierwszy uszkodzenie TAP jako przyczynę upośledzenia ekspresji HLA I opisał A. Townsend badając linię komórek RMA-S [28]. U ludzi większość przypadków BLS typu I była związana z wystąpieniem mutacji w obrębie któregoś z genów TAP [3,4] i w konsekwencji uszkodzenia danej podjednostki, najczęściej TAP2 [5,26], co pozbawiało funkcji cały transporter (TAP). Mutacje w genach TAP były analizowane tylko u nielicznych chorych, zwykle miały charakter mutacji zmieniających ramkę odczytu np. delecja z TAP2 w pozycji 326 i w konsekwencji przedwczesny stop-kodon (zmiana wykryta za pośrednictwem sekwencjonowania genów TAP2) [21] lub tworzących przedwczesny stop-kodon w wyniku innych punktowych mutacji, np. w genie TAP2 zmiana w pozycji 658 z C na T spowodowała zmianę kodonu argininy (CGA) na kodon stop (TGA) [20] i były to mutacje homozygotyczne u tych chorych. Homozygotyczność alleli wykryto posługując się techniką ARMS-PCR [20] (amplification refractory mutation system), znanej także jako allele-specific PCR (ASPCR), używaną do wykrywania mutacji punktowych lub krótkich delecji/insercji, opartą na metodzie PCR, w której dochodzi do zatrzymania polimeryzacji w przypadku natrafienia na mutację w danym allelu.

Geny TAP wykazują u człowieka ograniczony polimorfizm, lecz jest wątpliwe, czy wpływa on istotnie na swoistość substratową transportera TAP [18,20].

W przypadku istnienia defektu, ekspresja HLA klasy I na limfocytach była około 100 razy mniejsza niż w grupie kontrolnej [4], aczkolwiek wykrywalna, co jest związane z istnieniem dróg prezentowania antygeny niezależnych od TAP [13,19] i uogólnioną indukcją prezentacji peptydów przez TNF- $\alpha$  [11]. Niezależne od TAP drogi przetwarzania antygeny opisano na przykładzie wirusa Epsteina-Barr, HIV i HCV, wyodrębniając trzy specyficzne szlaki, z tego jedną drogę niezależną także od proteasomu (szcze-

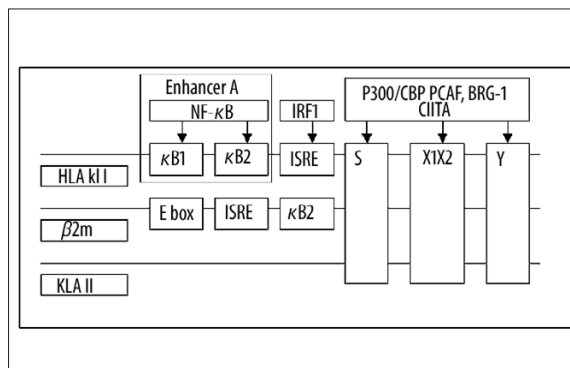
gólne epitopy HIV i HCV, których tworzenie prawdopodobnie zachodzi we wnętrzu ER [19]. Jak dotąd opisano 15 pacjentów [6] homozygotycznych pod względem haplotypów HLA, u których udokumentowano uszkodzenie TAP. Pacjenci z uszkodzonym TAP dożywają dorosłego wieku i, co zaskakujące, nie stwierdza się u nich istotnie częstszych infekcji wirusowych, oportunistycznych ani zwiększonej częstości nowotworów, jednak zauważalna jest większa wrażliwość na infekcje bakteryjne, zwłaszcza Gram-ujemne [5,24]. U chorych tych charakterystyczne jest występowanie wrzodziejących zmian na skórze, zwłaszcza w okolicy kończyn dolnych, uporczywych, nawracających infekcji zatok przynosowych, także z tworzeniem ziarniaków i destrukcją chrząstek nosa oraz infekcji górnych dróg oddechowych z następowym powstawaniem rozstrzeni oskrzeli i ich przewlekłym spastycznym zapaleniem [5,6,21,23]. Proponowane są dwie hipotezy tłumaczące istnienie powyższych zmian. Pierwsza z nich uszkodzenie tkanek przypisuje aktywacji komórek NK i limfocytów  $\gamma\delta$  w mechanizmie ich aktywacji pod wpływem zaburzeń ekspresji HLA I [6,20,21,31]. Druga hipoteza patologiczne zmiany przypisuje niszczącemu działaniu przedłużonej i przewlekłej odpowiedzi zapalnej z powodu upośledzonej eliminacji patogenu z miejsca infekcji [4,21]. Na podstawie obrazów histopatologicznych zmian nie udało się jednoznacznie stwierdzić, z jakim mechanizmem mamy do czynienia, aczkolwiek druga hipoteza wydaje się bardziej prawdopodobna, gdyż u takich pacjentów agresja komórek NK i limfocytów  $\gamma\delta$  powinna być teoretycznie skierowana przeciwko większości własnych tkanek, a konsekwencje tego musiałyby być bardziej poważne.

Obraz ten klinicznie bardzo przypomina ziarniak Wegenera [17,21], aczkolwiek tego rozpoznania nie potwierdzają badania laboratoryjne, w szczególności brak typowych przeciwciał cANCA, ani przebieg naturalny schorzenia, a także brak zajęcia nerek i wyraźne pogorszenie w BLS po immunosupresji. Ponieważ obraz kliniczny może stać się charakterystyczny dopiero w wieku dorosłym, warto pamiętać o zespole nagich limfocytów w przypadku wątpliwych diagnostycznie przypadków ziarniaka Wegenera niereagujących na leczenie immunosupresyjne [6].

Istnieją także ciężkie niedobory odporności, w przebiegu których dochodzi m.in. do uszkodzenia ekspresji HLA. Opisano czworo dzieci z najostrzejszym przebiegiem choroby [6] – nawracającymi poważnymi infekcjami bakteryjnymi, grzybiczymi i pasożytniczymi od około 4–5 miesiąca życia. Poza znacznie obniżonymi poziomami HLA I i  $\beta$ 2m na powierzchni komórek, nie stwierdzono obecności przeciwciał we krwi. Częsteczki HLA I i  $\beta$ 2m były wykrywalne w surowicy tych chorych, którzy byli heterozygotyczni pod względem haplotypów HLA. Takie dane pozwalają podejrzewać, że cierpieli oni na złożone uszkodzenie układu odpornościowego, którego defekt genetyczny nie leżał w obrębie genów kodujących MHC [6].

#### WSPÓLNA DROGA REGULACJI AKTYWACJI EKSPRESJI HLA KLASY I, II I $\beta$ 2M

Tylko w przypadku jednej rodziny opisano BLS związany z defektem ekspresji HLA klasy I i  $\beta$ 2m na poziomie transkrypcji, potwierdzony w analizie Northern blot (RNA blot), w teście tym całkowite RNA lub mRNA jest poddawane



Ryc. 1. Układ promotorów na genach HLA klasy I,  $\beta$ 2-mikroglobuliny i HLA klasy II (na podstawie [30] zmodyfikowane)

elektroforezie, zwykle na żelu agarowym, następnie jest przenoszone na arkusz nitrocelulozy i inkubowane z próbką jednoniciowego DNA o sekwencji komplementarnej do poszukiwanej, oznaczoną radioaktywnie lub enzymatycznie, w której wykryto obniżone ilości mRNA kodującego HLA I i  $\beta$ 2m, co dodatkowo potwierdzało istnienie wspólnej drogi aktywacji ekspresji tych białek [4,25]. Opisywane rodzeństwo było heterozygotyczne pod względem haplotypów HLA i nie wykazywało żadnych objawów choroby [4,6,25].

Wspólna droga regulatorowa transaktywacji HLA I i  $\beta$ 2m dotyczy także cząsteczek HLA klasy II [29]. Geny wszystkich tych cząsteczek mają odcinki promotorowe o podobnej sekwencji i układzie funkcjonalnym modułu złożonego z kaset S-X-Y [8,29]. Promotor HLA I składa się w swoim odcinku proksymalnym z S-X-Y oraz dodatkowo w odcinku dystalnym („upstream”) m.in. z sekwencji wzmacniającej A i sekwencji ISRE (interferon-stimulated response element). Sekwencja A jest wiązana przez NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) i Sp1 (selective promoter factor 1), ISRE oddziałuje z czynnikami transkrypcyjnymi z rodziny IRF (interferon regulatory factor) [9], zaś cała ta część promotorowa jest odpowiedzialna za konstytucyjną ekspresję HLA I całkowicie podległą TAF1 (TBP-associated factor 1) [14,29]. Moduł S-X (kasetą złożoną z X1 i X2) –Y wspólny dla HLA I, HLA II i  $\beta$ 2m jest wiązany przez kompleks czynników transkrypcyjnych RFX-CREB/ATF-NFY, który razem z CIITA (class II transactivator) doprowadza do transaktywacji tych genów, głównie pod wpływem IFN- $\alpha$  [1,8,9,12,14]. X1 wiąże się z kompleksem RFX (regulatory factor X, który jest złożony co najmniej z 3 podjednostek: RFXANK/RFX-B, RFX5 i RFXAP7), X2 jest wiązane przez X2BP (X2 box-binding protein, kompleks zawierający czynniki transkrypcyjne podobne lub identyczne do tych z rodziny ATF/CREB) [29]. Do kasety Y przyłącza się NF-Y (nuclear factor Y). Kasety S ma sekwencję podobną do X1 i prawdopodobnie też łączy się z kompleksem RFX. Udowodniono, że CIITA istotnie wpływa na ekspresję cząsteczek HLA I i HLA II oraz w znacznie mniejszym stopniu  $\beta$ 2m [29]. Wspólna droga aktywacji wyjaśnia zjawisko obserwowane w BLS II, kiedy dochodzi także do obniżenia ekspresji cząsteczek HLA klasy I, ponieważ BLS II nie jest wywołany przez uszkodzenie TAP, lecz czynników transkrypcyjnych, głównie RFX, ale także CIITA [7,29]. Schematycznie układ promotorów dla HLA klasy I, II oraz  $\beta$ 2m przedstawiono na ryc. 1.

Typ II BLS doczekał się ostatnio bardziej szczegółowej klasyfikacji mającej u swego podłoża konkretny defekt immunogenetyczny, wyróżniono 4 typy BLS II i oznaczono odpowiednio literami A-D [22]:

Typ A BLS II – uszkodzenie CIITA,  
Typ B BLS II – uszkodzenie RFXANK/B,  
Typ C BLS II – uszkodzenie RFX5,  
Typ D BLS II – uszkodzenie RFXAP.

RFXANK/B, RFX5 i RFXAP są trzema podjednostkami czynnika regulatorowego X (RFX).

Podsumowując, szczególnie interesujące wydaje się to, że nawet znacznie obniżona ekspresja cząsteczek HLA klasy

I jest wciąż wystarczająca do uniknięcia istotnie częstszych powikłań wirusowych i nowotworowych. Duża efektywność prezentacji antygenów i czułość komórek efektorowych, wielotorowe drogi aktywacji genów HLA I i II oraz TAP-niezależne szlaki przetwarzania antygenów, czynią prezentację peptydów bardziej niezawodną i odporną na uszkodzenia jej na licznych etapach, a do całkowitego braku cząsteczek HLA I na komórkach dochodzi niezwykle rzadko lub, jak można przypuszczać, zjawisko takie występuje wraz z innymi letalnymi zaburzeniami rozwojowymi. Efektywność powyższych mechanizmów nie została jeszcze precyzyjnie określona, ale tworzą one funkcjonalne struktury, zwłaszcza w zakresie ochrony przeciw-wirusowej.

## PIŚMIENNICTWO

- [1] Burrone O.R., Milstein C.: Control of HLA-A,B,C synthesis and expression in interferon-treated cells. *EMBO J.*, 1982; 1: 345–349
- [2] Campoli M., Chung C.C., Ferrone S.: HLA class I antigen loss, tumor immune escape and immune selection. *Vaccine*, 2002; 20(Suppl.4): A40–A45
- [3] de la Salle H., Hanau D., Fricker D., Urlacher A., Kelly A., Salamero J., Powis S.H., Donato L., Bausinger H., Laforet M., et al.: Homozygous human TAP peptide transporter mutation in HLA class I deficiency. *Science*, 1994; 265: 237–241
- [4] de la Salle H., Saulquin X., Mansour I., Klayme S., Fricker D., Zimmer J., Cazenave J.P., Hanau D., Bonneville M., Houssaint E., Lefranc G., Naman R.: Asymptomatic deficiency in the peptide transporter associated to antigen processing (TAP). *Clin. Exp. Immunol.*, 2002; 128: 525–531
- [5] Donato L., de la Salle H., Hanau D., Tongio M.M., Oswald M., Vandevienne A., Geisert J.: Association of HLA class I antigen deficiency related to a TAP2 gene mutation with familial bronchiectasis. *J. Pediatr.*, 1995; 127: 895–900
- [6] Gadola S.D., Moins-Teisserenc H.T., Trowsdale J., Gross W.L., Cerundolo V.: TAP deficiency syndrome. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000; 121: 173–178
- [7] Gobin S.J., Peijnenburg A., van Eggermond M., van Zutphen M., van den Berg R., van den Elsen P.J.: The RFX complex is crucial for the constitutive and CIITA-mediated transactivation of MHC class I and beta2-microglobulin genes. *Immunity*, 1998; 9: 531–541
- [8] Gobin S.J., van Zutphen M., Westerheide S.D., Boss J.M., van den Elsen P.J.: The MHC-specific enhanceosome and its role in MHC class I and beta2-microglobulin gene transactivation. *J. Immunol.*, 2001; 167: 5175–5184
- [9] Gobin S.J., van Zutphen M., Woltman A.M., van den Elsen P.J.: Transactivation of classical and nonclassical HLA class I genes through the IFN-stimulated response element. *J. Immunol.*, 1999; 163: 1428–1434
- [10] Goldsby A., Kindt T.J., Osborne B.A., Kuby J.: *Immunology*, fifth edition W.H. Freeman, New York, 2002
- [11] Hallermalm K., Seki K., Wei C., Castelli C., Rivoltini L., Kiessling R., Levitskaya J.: Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces coordinated changes in major histocompatibility class I presentation pathway, resulting in increased stability of class I complexes at the cell surface. *Blood*, 2001; 98: 1108–1115
- [12] Hokland M., Heron I., Berg K.: Increased expression of beta 2-microglobulin and histocompatibility antigens on human lymphoid cells induced by interferon. *J. Interferon Res.*, 1981; 1: 483–494
- [13] Hosken N.A., Bevan M.J.: An endogenous antigenic peptide bypasses the class I antigen presentation defect in RMA-S. *J. Exp. Med.*, 1992; 175: 719–729
- [14] Howcroft T.K., Raval A., Weissman J.D., Geron A., Singer D.S.: Distinct transcriptional pathways regulate basal and activated major histocompatibility complex class I expression. *Mol. Cell. Biol.*, 2003; 23: 3377–3391
- [15] Jackson M.R., Cohen-Doyle M.F., Peterson P.A., Williams D.B.: Regulation of MHC class I transport by molecular chaperone calnexin (p88, IP90). *Science*, 1994; 263: 384–387
- [16] Kingsbury D.J., Griffin T.A., Colbert R.A.: Novel propeptide function in 20 S proteasome assembly influences  $\beta$  subunit composition. *J. Biol. Chem.*, 2000; 275: 24156–24162
- [17] Lamprecht P., Trabant A., Gross W.L.: Clinical and immunological aspects of Wegener's granulomatosis (WG) and other syndromes resembling WG. *Isr. Med. Assoc. J.*, 2000; 2: 621–626
- [18] Lankat-Buttgereit B., Tampe R.: The transporter associated with antigen processing: function and implications in human diseases. *Physiol. Rev.*, 2002; 82: 187–204
- [19] Lautscham G., Rickinson A., Blake N.: TAP-independent antigen presentation on MHC class I molecules: lessons from Epstein-Barr virus. *Microbes Infect.*, 2003; 5: 291–299
- [20] Matamoros J., Mila J., Llano M., Balas A., Vicario J.L., Pons J., Crespi C., Martinez N., Iglesias-Alzueta J., Lopez-Botet M.: Molecular studies and NK cell function of a new case of TAP2 homozygous human deficiency. *Clin. Exp. Immunol.*, 2001; 125: 274–282
- [21] Moins-Teisserenc H.T., Gadola S.D., Cella M., Dunbar R., Exley A., Blake N., Baycal C., Lambert J., Bigliardi P., Willemssen M., Jones M., Buechner S., Colonna M., Gross W.L., Cerundolo V.: Association of a syndrome resembling Wegener's granulomatosis with low surface expression of HLA class-I molecules. *Lancet*, 1999; 354: 1598–1603
- [22] Nekrep N., Fontes J.D., Geyer M., Peterlin B.M.: When the lymphocyte loses its clothes. *Immunity*, 2003; 18: 453–457
- [23] Plebani A., Monafò V., Cattaneo R., Carella G., Brugnoli D., Facchetti F., Battocchio S., Meini A., Notarangelo L.D., Duse M., Ugazio A.G.: Defective expression of HLA class I and CD1a molecules in boy with Marfan-like phenotype and deep skin ulcers. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1996; 35: 814–818
- [24] Schultz H., Schinke S., Weiss L., Cerundolo V., Gross W.L., Gadola S.: BPI-ANCA in transporter associated with antigen presentation (TAP) deficiency: possible role in susceptibility to Gram-negative bacterial infections. *Clin. Exp. Immunol.*, 2003; 133: 252–259
- [25] Sullivan K.E., Stobo J.D., Peterlin B.M.: Molecular analysis of the bare lymphocyte syndrome. *J. Clin. Invest.*, 1985; 76: 75–79
- [26] Teisserenc H., Schmitt W., Blake N., Dunbar R., Gadola S., Gross W.L., Exley A., Cerundolo V.: A case of primary immunodeficiency due to a defect of the major histocompatibility gene complex class I processing and presentation pathway. *Immunol. Lett.*, 1997; 57: 183–187
- [27] Touraine J.L., Betuel H., Souillet G., Jeune M.: Combined immunodeficiency disease associated with absence of cell-surface HLA-A and -B antigens. *J. Pediatr.*, 1978; 93: 47–51
- [28] Townsend A., Ohlen C., Bastin J., Ljunggren H.G., Foster L., Karre K.: Association of class I major histocompatibility heavy and light chains induced by viral peptides. *Nature*, 1989; 340: 443–448
- [29] van den Elsen P.J., Gobin S.J.: The common regulatory pathway of MHC class I and class II transactivation. *Microbes Infect.*, 1999; 1: 887–892
- [30] van den Elsen P.J., Holling T.M., Kuipers H.F., van der Stoep N.: Transcriptional regulation of antigen presentation. *Curr. Opin. Immunol.*, 2004; 16: 67–75
- [31] Vitale M., Zimmer J., Castriconi R., Hanau D., Donato L., Bottino C., Moretta L., de la Salle H., Moretta A.: Analysis of natural killer cells in TAP2-deficient patients: expression of functional triggering receptors and evidence for the existence of inhibitory receptor(s) that prevent lysis of normal autologous cells. *Blood*, 2002; 99: 1723–1729